

多層的オミックス解析による肝再生分子メカニズムの解明

著者	佐藤 好宏
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3492号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097129

(書式12)

氏 名	さとう よしひろ 佐藤 好宏
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	多層的オミックス解析による肝再生分子メカニズムの解明
論文審査委員	主査 教授 海野 倫明 教授 五十嵐 和彦 教授 阿部 高明 教授 張替 秀郎

論 文 内 容 要 旨

悪性肝腫瘍の治療戦略として肝切除は最も予後の改善を期待できる治療法であり、根治切除のためしばしば大量の肝切除を必要とする症例を認める。手術の技術や術後管理が向上している現在においても、肝不全は依然として最も重篤な術後合併症の1つである。術後に予測される残肝の肥大を促す門脈塞栓術は、術後の肝不全の予防処置として広く施行されている。しかし、門脈塞栓術後の代償性肝肥大についての研究報告は少なくそのメカニズムについては不明な点が多い。肝臓は生体における主要な代謝臓器である。さらに肝臓は再生能を有する臓器としても広く知られている。ヒトの臓器の多くが機能的な欠損に対応し得る再生能を有しないため、肝臓は再生医療の分野で長く研究の対象となってきた。これまでに肝切除モデルを使用した研究から、肝部分切除後の肝再生について多くの知見が報告されている。しかし、肝切除モデルは肝切除術後の肝再生の分子メカニズムに関する動物モデルであり、門脈塞栓による代償性肝肥大が生じるメカニズムとはその再生機序が異なる可能性が考えられる。そこで本研究では術後肝不全の予防処置として広く施行されている門脈塞栓術における代償性肝肥大の分子メカニズムを、マウス門脈結紮モデルを解析することで解明することを目的とした。さらに、再生肝におけるエピゲノムレベル、転写レベル、タンパク質レベルの網羅的な解析を統合することで肝再生時に生じている分子メカニズムを俯瞰的に解析し、肝再生に特徴的な遺伝子発現の変化や重要な制御因子を同定することを目的とした。本研究により、門脈塞栓に伴う肝再生時にヒストン H3K4 のトリメチル化が多くの遺伝子のプロモーター部位に導入され、細胞周期に関連する遺伝子の発現が転写レベルで活性化することが明らかとなった。さらに、ヒストンメチル化と、mRNA 発現の網羅的な解析を統合することで、*Foxm1* が肝再生に重要な転写因子であることを示した。また本研究結果から、肝再生時にユビキチン-プロテアソーム系を含む様々な遺伝子発現制御機構が協調的に働いていることが示唆された。広範にヒストン H3K4me3 修飾が誘導されるメカニズムが肝臓の再生を可能にしている可能性が示唆された。本研究で得られた多岐にわたる情報が今後の肝再生の研究の発展に有用なデータになることが期待される。また、本研究によって多層的オミックス解析の手法が表現形の背景にある分子メカニズムを解析する上で非常に有用なツールであることが示された。

審査結果の要旨

博士論文題目 多層的オミックス解析による肝再生分子メカニズムの解明.....

所属専攻・分野名 医科学専攻 消化器外科学分野.....

学籍番号 B2MD5057 氏名 佐藤 好宏.....

悪性肝腫瘍や肝門部領域胆管癌の治療戦略として、肝切除は最も予後の改善を期待できる治療法であり、根治切除のためしばしば大量の肝切除を必要とする症例を認める。手術の技術や術後管理が向上している現在においても、肝不全は依然として最も重篤な術後合併症の1つである。術後に予測される残肝の肥大を促す門脈塞栓術は、術後の肝不全の予防処置として広く施行されている。しかし、門脈塞栓術後の代償性肝肥大についての研究報告は少なくそのメカニズムについては不明な点が多い。

肝臓は生体における主要な代謝臓器である。さらに肝臓は再生能を有する臓器としても広く知られている。ヒトの臓器の多くが機能的な欠損に対応し得る再生能を有しないため、肝臓は再生医療の分野で長く研究の対象となってきた。これまでに肝切除モデルを使用した研究から、肝部分切除後の肝再生について多くの知見が報告されている。しかし、肝切除モデルは肝切除術後の肝再生の分子メカニズムに関する動物モデルであり、門脈塞栓による代償性肝肥大が生じるメカニズムとはその再生機序が異なる可能性が考えられる。

そこで本研究では、術後肝不全の予防処置として広く施行されている門脈塞栓術における代償性肝肥大の分子メカニズムを、マウス門脈結紮モデルを解析することで解明することを目的とした。さらに、再生肝におけるエピゲノムレベル、転写レベル、タンパク質レベルの網羅的な解析を統合することで肝再生時に生じている分子メカニズムを俯瞰的に解析し、肝再生に特徴的な遺伝子発現の変化や重要な制御因子を同定することを目的とした。

本研究により、門脈塞栓に伴う肝再生時にヒストン H3K4 のトリメチル化が多く遺伝子のプロモーター部位に導入され、細胞周期に関連する遺伝子の発現が転写レベルで活性化することが明らかとなった。さらに、ヒストンメチル化と mRNA 発現の網羅的な解析を統合することで、*Foxm1* が肝再生に重要な転写因子であることを示した。また本研究結果から、肝再生時にユビキチン-プロテアソーム系を含む様々な遺伝子発現制御機構が協調的に働いていることが示唆された。広範にヒストン H3K4me3 修飾が誘導されるメカニズムが肝臓の再生を可能にしている可能性が示唆された。本研究で得られた多岐にわたる情報が今後の肝再生の研究の発展に有用なデータになることが期待される。また、本研究によって多層的オミックス解析の手法が表現形の背景にある分子メカニズムを解析する上で非常に有用なツールであることが示された。

本研究は、実臨床で行われている門脈塞栓術により非塞栓肝が肥大するメカニズムについて、多層の網羅的解析データを組み合わせることで解明を試みた非常に独創的かつ意欲的なものであり、その論旨も論理的・科学的であり学位の授与に相応しい意義深い研究であると言える。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。